ADSORPTION AN AKTIVKOHLE BEI IN VITRO HUMANBLUTPERFUSION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
KLAUS-PETER LEHRBASS
aus Gelsenkirchen-Horst

BONN 1980

ADSORPTION AN AKTIVKOHLE BEI IN VITRO HUMANBLUTPERFUSION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
KLAUS-PETER LEHRBASS
aus Gelsenkirchen-Horst

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. T.S. LIE
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H.J. BIERSACK

Aus der chirurgischen Universitätsklinik Bonn-Venusberg
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. F. STELZNER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: A. Brückner · 5300 Bonn 1 · Bonner Talweg 288 · Tel. 0228/23 59 58

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0046

Inhaltsverzeichnis

Einleitung ..... Seite 1
Material und Methoden ..... Seite 9
Ergebnisse ..... Seite 16
Diskussion ..... Seite 22
Zusammenfassung ..... Seite 26
Literaturverzeichnis ..... Seite 27

Einleitung

Die extrakorporale Blutwäsche über Aktivkohle (Hämoperfusion) verspricht in den letzten Jahren bei lebensbedrohlichen endogenen und exogenen Intoxikationen eine wertvolle Ergänzung der bisherigen Therapieformen zu werden.

Andersen (2) zeigte uns in seinem geschichtlichen Rückblick, daß der französische Pharmakologe Tourey schon 1830 die orale Wirksamkeit von Aktivkohle als Therapeutikum bei Vergiftungen bewies, indem er 15 Gramm Aktivkohle zusammen mit einer mehrfach letalen Dosis Strychnin schluckte und diesen Versuch ohne Schaden überlebte. Ebenso berichtete Andersen (2) von dem amerikanischen Arzt Hort, der 1834 eine Quecksilbervergiftung erfolgreich mit fein zerstäubter Aktivkohle behandelte. 1920 zeigte Bock (13), daß Aktivkohle Kreatinin und Harnsäure adsorbiert, Harnstoff dagegen nicht. In den Jahren 1946 bis 1948 veröffentlichte Andersen (2,3,4,5) richtungsweisende Untersuchungen über Adsorptionseigenschaften und pharmakologische Wirkungen der Aktivkohle.

Im technischen Bereich hat Aktivkohle ein breites Feld der Anwendung gefunden. In einem gesteuerten Verfahren stellt die Industrie eine Aktivkohle her, deren Adsorptionskapazität durch eine spezielle Behandlung um das Fünfzigfache (19) vergrößert wird. Das Ausgangsmaterial wie zum Beispiel Kohle, Holz, Kokosnußschale, Teer, Torf, Knochen oder Stroh (18,35,63) bestimmt den Gehalt an anorganischen Bestandteilen wie Kalzium, Phosphat und anderen Mineralien. Die gereinigten Ausgangsstoffe werden meist in speziellen Retorten in Gegenwart verschiedener Gase bzw. Dampf unter gesteuerter Oxidation bis auf 1000 ^{o}C erhitzt. Das definitive Endprodukt stellt eine hochporöse Struktur mit ausgedehnten inneren Oberflächen dar. Je nach Aktivierungsgrad besitzt ein Gramm Aktivkohle eine Oberfläche von 500 bis 2000 m^2 (21,59).

Neben den vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten der Aktivkohle in Haushalt und Gewerbe, zum Beispiel bei der Kühlwasserentchlorung, bedient man sich ihrer Eigenschaften in medizinischen Laboratorien bei der Gaschromatographie, verwendet sie als Regenerator von Dialyselösungen, als perorales Therapeutikum und bei der extrakorporalen Blutwäsche.
In den sechziger Jahren verfolgte Yatzidis (70) in Griechenland die Idee, eine preiswerte Dialyseapparatur zu bauen. 1964 verwendete er als erster nach Vorversuchen bei Hunden Aktivkohle zur extrakorporalen Blutwäsche beim Menschen. Er füllte silikonisierte Glaszylinder mit 200 Gramm granulierter und mit deionisiertem Wasser gewaschener Aktivkohle. Nach Sterilisation und Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung sowie Heparinisierung setzte Yatzidis die so präparierten Kartuschen erfolgreich bei 20 Patienten mit chronischer Urämie ein (71). Er konnte zeigen, daß Kreatinin, Harnsäure, Indikan, Phenole, Guanidinbasen, organische Säuren, Urochrome und einige Gifte wie Barbiturate, Salizylate und Glutethimid von der Aktivkohle adsorbiert werden. Cholesterin, Harnstoff, Wasser, Elektrolyte und Bilirubin wurden schlecht oder gar nicht adsorbiert.
In den folgenden Jahren wurden jedoch keine Kohlekartuschen bei Urämikern angewendet. Dies lag unter anderem an der mangelnden Adsorption von Harnstoff und Elektrolyten sowie an der Unverträglichkeit der Hämoperfusion (36).

Von verschiedenen Autoren wurden Komplikationen wie Kohleembolien, Blutdruckabfall, Leukopenie, Pyrämie und Thrombozytenabfall beobachtet (20,36). Diese Nebenwirkungen konnten durch Beschichtungen der Aktivkohle mit verschiedenen hydrophilen Polymeren (8,45) bzw. mit Humanalbumin (15) erheblich reduziert werden. Schon 1966 wußte Yatzidis (72) den Thrombozytensturz bei der Hämoperfusion durch

eine Beschichtung mit Celluloseacetat zu vermindern.
In jüngeren Jahren kombinierten Chang et al. (16) gekapselte Aktivkohle mit der konventionellen Dialyse oder einer Ultrafiltrationseinrichtung und konnten zeigen, daß eine solche Hämoperfusion über zwei Stunden ebenso effektiv ist wie eine Dialyse mit einer Cuprophanspule (1 m^2 Oberfläche) über sechs Stunden, wenn man die Elimination von Kreatinin, Harnsäure, Guanidinderivaten und mittelmolekularen Substanzen vergleicht.
Man et al. (40) berichteten 1978 auf einem Symposium über Hämoperfusion und Hämodialyse in Tutzing über die toxische Bedeutung mittelmolekularer Substanzen für die Neuropathie bei Urämikern sowie über die Möglichkeit, solche Mittelmoleküle mit Hilfe der Aktivkohle aus dem Blutkreislauf von Patienten zu entfernen. Martin et al. (41) untersuchten die Hämoperfusion neben anderen Methoden als Behandlungsergänzung der urämischen Perikarditis. Das akute Nierenversagen ist heute noch immer mit einer Letalität von über 40 % belastet. Bei der chronischen Niereninsuffizienz finden wir eine Fünfjahresüberlebensrate von ca 55 % (51). Ob die Hämoperfusion das Schicksal dieser Patienten verbessern kann, werden kontrollierte Langzeitstudien entscheiden.

Ähnliche Erfolge wie bei der Urämie erhofft man sich von dem Einsatz der Hämoperfusion im Coma hepaticum. Weston et al. (66) unterbanden die Leberdurchblutung bei gesunden Hirtenhunden und konnten zeigen, daß Hunde ein experimentelles Leberversagen mit Hilfe der Hämoperfusion länger überlebten.
Einen der wohl spektakulärsten Erfolge erzielte die Gruppe um Williams (23) 1974 in London im King's College Hospital. Von 22 Patienten mit fulminanter Hepatitis unterschiedlichster Genese im Coma hepaticum Grad IV konnten 10 Patienten das Hospital wieder verlassen. Bedenkt man, daß die Mortalität des Lebercomas 85 % beträgt (32), so muß das

Ergebnis als Erfolg gewertet werden. Zwar konnten diese Resultate von den Autoren selbst und anderen Zentren nicht reproduziert werden (39), aber es werden viele toxische Substanzen, die für das Coma hepaticum verantwortlich sein könnten, im nieder- und mittelmolekularen Bereich vermutet (30), in dem die Aktivkohle gute Adsorptionseigenschaften zeigt. Gelfand et al. (24) beobachteten einen interessanten Zusammenhang zwischen dem Stadium des Lebercomas ihrer Patienten sowie dem Plasmaspiegel einiger Aminosäuren. Er behandelte neun Patienten im Coma hepaticum Grad IV unterschiedlichster Genese. Durch zwei bis drei Hämoperfusionen konnten die Plasmaspiegel der Aminosäuren Tyrosin, Histidin, Methionin und Phenylalanin annähernd normalisiert werden. Nach den Hämoperfusionen wachten acht Patienten kurzfristig auf und drei überlebten. Man kann mit Recht behaupten, daß der Bewußtseinszustand von Patienten im tiefen Coma hepaticum durch Hämoperfusion rasch gebessert werden kann. Maier et al. (39) schreiben der Hämoperfusion im Rahmen eines temporären Leberersatzes eine große Bedeutung zu, wenn sich die gewonnenen Erfahrungen in kontrollierten Studien bestätigen sollten.

Bei <u>exogenen Vergiftungen</u> fällt es leichter, den therapeutischen Effekt der Hämoperfusion zu beurteilen. Zum einen sind die schädlichen Substanzen häufig bekannt, zum anderen kann die Adsorption bekannter Toxine im Laboratoriumsversuch nachgeahmt werden. 1965 berichteten Yatzidis et al. (71) über den erfolgreichen Einsatz der Hämoperfusion bei zwei schweren Barbituratvergiftungen. Spätere Versuche, beschichtete Aktivkohle bei Vergiftungen einzusetzen, wurden von vielen Autoren als wertvolle Bereicherung der bisherigen Detoxifikationsmöglichkeiten bezeichnet (44,55,62,64). Exemplarisch seien hier vier Vergiftungen genannt, die Grabensee et al. (25) 1976 mit jeweils sechs Hämoperfusionen behandelten. Von vier

Patienten im tiefen Koma mit zentraler Atemlähmung, Kreislaufinsuffizienz und Areflexie konnten drei gerettet werden. Vale et al. (61) kommen nach Auswertung ihrer Ergebnisse zu dem Schluß, daß die Hämoperfusion die effektivste Methode darstellt, Barbiturate und Glutethimide schnell aus dem Organismus zu entfernen.

Dennoch muß die Indikation zur Hämoperfusion strengen Kriterien unterliegen. Lediglich ein geringer Prozentsatz der beobachteten Vergiftungen stellt eine Bedrohung für das Leben der Patienten dar (42). Die Zahl der Vergiftungen wird in der Bundesrepublik Deutschland auf über 60 000 pro Jahr geschätzt. Von den klinisch behandelten Fällen sterben etwa 2 % (8). In allen weniger gefährdeten Fällen - das sind immerhin 98 % - kann bei unkritischer Anwendung der Hämoperfusion der potentielle Schaden größer sein als ihr Nutzen. Viele Giftstoffe haben im Blut eine sehr kurze Halbwertzeit und werden vom Körper ohne Einsatz der Hämoperfusion ausreichend schnell über Leber oder Niere eliminiert. Nach der Ansicht vieler Autoren (9,34,58) werden folgende Kriterien gefordert: Im allgemeinen muß eine schwere Vergiftung vorliegen, sich der Patient im Koma Grad IV nach Reed et al. (49) befinden und die Beeinträchtigung mindestens einer Vitalfunktion (Kreislauf, Diurese, Herz) vorliegen. Hennemann et al. (27) fordern zusätzlich den Ausfall der Spontanatmung. Das EEG liefert bei diesen Fällen wertvolle Anhaltspunkte zur Beurteilung des Komagrades.
Diese Kriterien können allerdings bei Vergiftungen mit hochtoxischen lipophilen Substanzen wie z.B. bei Pflanzenschutzmitteln, die ebenfalls von der Aktivkohle adsorbiert werden, nicht berücksichtigt werden. Durch seine hohe Gewebsaffinität läßt sich z.B. Paraquat nach einer bestimmten Zeit nicht mehr über den Blutkreislauf entfernen (28,43). Auch Paracetamol (69) und Tetrachlorkohlenstoff (53) müssen schnell aus dem Blutkreislauf

entfernt werden, noch bevor es zu einem fatalen Leberversagen und der damit verbundenen klinischen Symptomatik kommt (17,48,53,60).

Auf ein weiteres Anwendungsgebiet der Hämoperfusion weisen die Ergebnisse von Bartels et al. (10) hin. Sie fanden, daß Aktivkohle Cortison, Aldosteron, Trijodthyronin, Thyroxin, Glucagon und Insulin aus Blut adsorbiert. Diese Ergebnisse verdeutlichen einerseits die nicht ungefährliche Verringerung lebenswichtiger Substanzen im peripheren Blut, andererseits kann durch die Adsorption von Hormonen die Hämoperfusion gewinnbringend bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion in der thyreotoxischen Krise (29,54) angewendet werden, die immerhin mit einer Letalität von 30 bis 50 % (50) belastet ist.
Eine klinische Besserung hämoperfundierter Patienten mit akuter Porphyrie bei gleichzeitiger Reduktion der Gesamtporphyrine beobachteten Kindler et al. (33) sowie Feyerabend und Backwinkel (22).
Stephen et al. (57) berichteten von der Hämoperfusion im Zusammenhang mit der Schizophrenie. Hier soll die Entfernung eines falschen Neurotransmitters aus dem Blut die verbreitete Geisteskrankheit bessern helfen. Neuere Erkenntnisse skandinavischer Autoren (56,65) bestreiten jedoch den positiven Einfluß der Aktivkohle auf die Schizophrenie.

Für die extrakorporale Hämoperfusion stehen zur Zeit unterschiedliche unbeschichtete oder mit hämokompatiblen, hydrophilen Polymeren beschichtete Aktivkohletypen zur Verfügung. Folgende Aktivkohletypen befinden sich zur Zeit auf dem Markt:

a) auf einem Klebeband fixierte unbeschichtete Aktivkohle (Becton-Dickinson/Amerika). Durch das Klebeband soll die Ausschwemmung von Kohlepartikeln in den Blutkreislauf verhindert werden (12).

b) mit Polyacrylhydrogel beschichtete Kohle (Smith & Nephew/England (65)),
c) mit Cellulose beschichtete Kohle (Gambro/Schweden (56)),
d) Kohlehaltige Fasern und Hohlfasern mit außen fixierter Aktivkohle (Enka/Deutschland (7,18,47),
e) mit Polyhydroxyäthylmethacrylat beschichtete Aktivkohlekügelchen (Kuraray (1)),
f) mit Pyroxilin beschichtete Aktivkohlekügelchen (Asahi (1)).

Amano et al. (1) verglichen die Asahi Aktivkohle mit Aktivkohle aus Kokosnußschalen. Dabei zeigte erstere eine höhere Adsorptionskapazität, insbesondere für mittelmolekulare Substanzen. Die Entstehung von Mikropartikeln war fünfmal geringer. Yatzidis (73) verbesserte die Hämokompatibilität dieser sphärischen Aktivkohle, indem er Heparin auf der Aktivkohleoberfläche fixierte. Eine Patrone, die diese Aktivkohle enthält, führt nach seinen Angaben lediglich zu einem nicht signifikanten Thrombozytenabfall, der einen Wert von 17 % nicht überschreitet.

Trotz Verbesserung der Hämokompatibilität bleibt die Aktivkohle ein Therapeutikum, das im Gegensatz zur Hämodialyse nur kurzfristig angewendet werden kann, so daß ihr Einsatz bei Gallengangsatresie (26,37) und bei Lebererkrankungen zur Entlastung der Leber nur eingeschränkt möglich ist. Bei einigen Hämoperfusionen fallen Nebenwirkungen wie Thrombozytensturz (67), Abfall von Gerinnungsfaktoren (46), Verlust von Vitaminen (55) und Aminosäuren (55) anscheinend nicht ins Gewicht. Bei steigender Zahl der Hämoperfusionen würde sich neben den oben genannten Nebenwirkungen jedoch auch die Adsorption vieler anderer physiologischer Substanzen, zu denen auch die Hormone zählen, bemerkbar machen. Physiologische Substanzen müßten substituiert und Medikamente wie Insulin (68), Ampicillin (38), Digitoxin (14,28) entsprechend ihrer jeweiligen Adsorption an Aktivkohle höher dosiert werden.

Bei den heute üblichen kurzfristigen Hämoperfusionen ist die Adsorption von pressorischen Substanzen wie Adrenalin, Isoproterenol und Dopamin (31) eventuell für den während der Hämoperfusion beobachteten Blutdruckabfall verantwortlich, eine belastende Nebenwirkung, die allerdings durch Gabe von Humanalbumin (6) oder pressorischen Substanzen behandelt werden kann.

Viele dieser Nebenwirkungen könnten mit einer Kohle vermieden werden, die lebenswichtige Substanzen nicht adsorbiert, gleichzeitig aber toxische Moleküle ohne wesentliche Einschränkung an ihrer Oberfläche fixiert.
Aufgrund dieser Überlegungen führte ich Versuche mit den folgenden Fragestellungen durch:

1) Kann der während einer Hämoperfusion auftretende Verlust bestimmter Substanzen vermieden werden durch eine in vitro Vorbehandlung der Aktivkohle mit diesen Substanzen?

2) Wird durch diese Vorbehandlung der Aktivkohle mit einer Substanz die Adsorptiosgeschwindigkeit und die Adsorptionskapazität für andere Substanzen beeinträchtigt?

3) Gibt es eine adsorptive Kompetition bei gleichzeitigem Einsatz zweier Substanzen?

Material und Methoden

Das für die Versuche verwendete Blut wurde gesunden Spendern entnommen und bei der Abnahme mit 3000 I.E. Heparin (Liquemin, Hoffmann - La Roche) pro 500 ml Blut versetzt. Die Blutkonserven wurden bei 4 °C nicht länger als 28 Stunden aufbewahrt. Kurz vor Versuchsbeginn wurden 5000 I.E. Heparin pro Liter Blut zusammen mit den zu untersuchenden Substanzen eingerührt, weitere 3000 I.E. pro Liter Blut folgten jeweils 30 und 75 Minuten nach Versuchsbeginn. Abbildung 1 zeigt den geschlossenen Kreislauf der in vitro durchgeführten Hämoperfusion. Die Perfusion erfolgte mit einer Travenolpumpe des Serientyps F bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 100 ml pro Minute und einer Blutmenge von 1000 ml bei Raumtemperatur (21 - 22 °C).
Die Aktivkohlepatrone eigener Herstellung (siehe Abbildung 2) besteht aus Polypropen. Sie besitzt ein Füllvolumen von 180 ml und enthält 70 Gramm unbeschichtete Aktivkohle (Merck Co, Teilchengröße 0,5 - 0,75 mm). Die Ein- und Ausgangsfilter der Patrone bestehen aus perforiertem Nylongewebe mit einer Porengröße von 0,2 mm. Die Aktivkohle pflanzlichen Ursprungs wurde vor dem Einfüllen in die Patrone mit der 20 - fachen Menge demineralisierten Wassers gewaschen, um Staubteilchen und nicht aktivierte Kohlepartikel durch Dekantieren zu entfernen. Danach trocknete die Kohle 12 Stunden lang bei 120 °C. Vor Versuchsbeginn spülte ich die mit Aktivkohle gefüllten Patronen mit 500 ml Ringerlösung (Fresenius), um Luftblasen und bei der Füllung der Patronen entstandene Kohlebruchstücke zu entfernen. Um eine Koagulation des Blutes in den Aktivkohlepatronen zu vermeiden, spülte ich anschließend die Aktivkohle mit 500 ml Ringerlösung und 5000 I.E. Heparin.
Mit dieser Versuchseinrichtung kann man unter kontrollierten Bedingungen, unter Ausschaltung des metabolisierenden Organismus und mit geringem technischen Aufwand Adsorp-

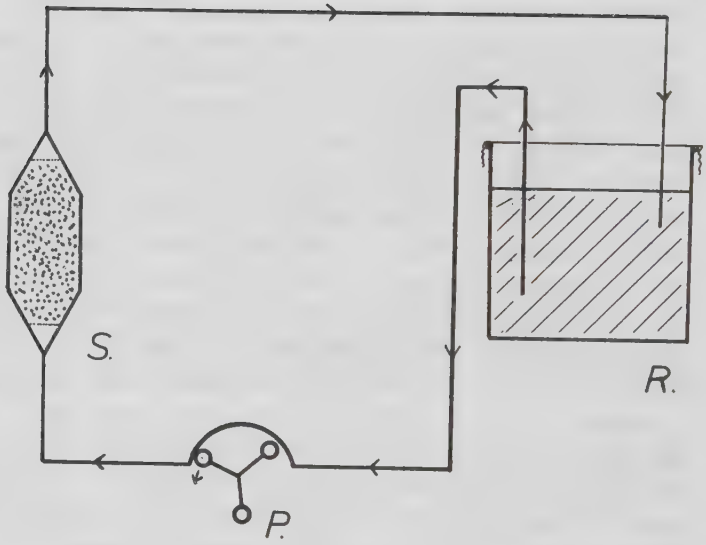


Abbildung 1:

Schematische Darstellung der zyklischen in vitro Perfusionsanordnung. Die Pfeile geben die Fließrichtung der sich im Blut befindenden Substanzen an.
(S. = Aktivkohlesäule, R. = Reservoir, P. = Pumpe)

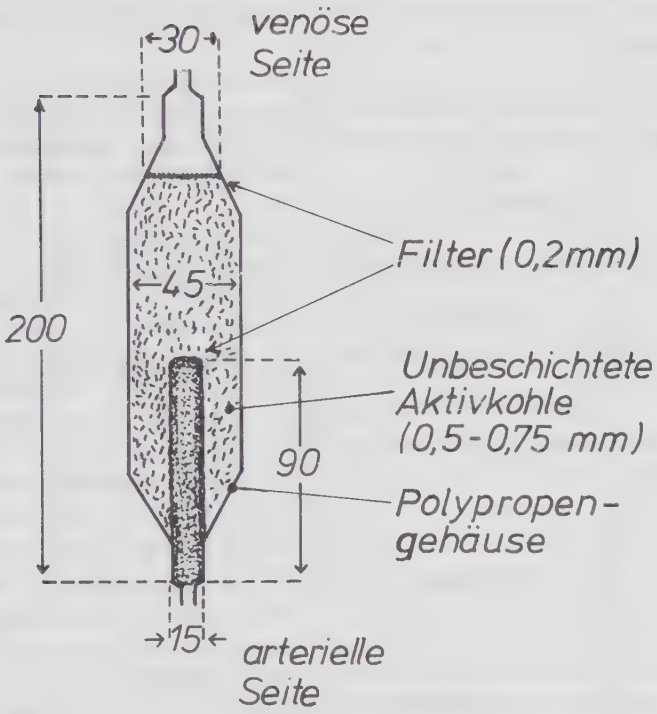


Abbildung 2:

Schematische Darstellung des Aktivkohlebehälters mit zylinderförmigem Eingangsfilter auf der arteriellen Seite und planem Ausgangsfilter auf der venösen Seite.

Versuchsgruppe 1		
Versuchsreihe	Kreatinin (MG: 113)	Konkurrierende Substanzen Vorbehandlung der Aktivkohle
a	4425 µmol/l	Keine konkurrierende Substanz Keine Vorbehandlung
b	4425 µmol/l	Raffinose 971 µmol/l (MG: 514)
c	4425 µmol/l	Barbital - Na 4850 µmol/l (MG: 206,18)
d	4425 µmol/l	Aktivkohlepatrone vorbehandelt durch eine sechsstündige Perfusion mit 97 000 µmol (20 g) Barbital - Na, gelöst in einem Liter physiologischer Kochsalzlösung
e	4425 µmol/l	Aktivkohlepatrone vorbehandelt durch eine sechsstündige Perfusion mit einem Liter frischen Humanplasmas

Tabelle 1:

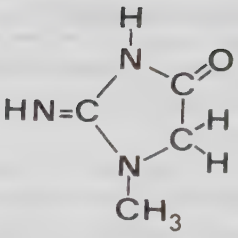
Auflistung der Kreatininversuche unter den verschiedenen Bedingungen der in vitro Perfusionen im zyklischen Kreislauf

Versuchsgruppe 2		
Versuchsreihe	Bromthalein (MG: 838,03)	Konkurrierende Substanzen Vorbehandlung der Aktivkohle
a	596,65 µmol/l	Keine konkurrierende Substanz Keine Vorbehandlung
b	596,65 µmol/l	Barbital - Na 4850 µmol/l (MG: 206,18)
c	596,65 µmol/l	Raffinose 971 µmol/l (MG: 514)
d	596,65 µmol/l	Aktivkohlepatrone vorbehandelt durch eine sechsstündige Perfusion mit 29 130 µmol (15 g) Raffinose, gelöst in einem Liter physiologischer Kochsalzlösung
e	596,65 µmol/l	Aktivkohlepatrone vorbehandelt durch eine sechsstündige Perfusion mit einem Liter frischen Humanplasmas

Tabelle 2:

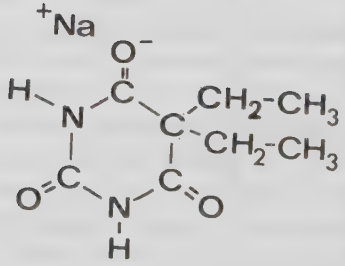
Auflistung der Bromthaleinversuche unter den verschiedenen Bedingungen der In - Vitro - Perfusionen im zyklischen Kreislauf

Testsubstanz der Gruppe 1
Kreatinin: MG = 113



Testsubstanz der Gruppe 2
Bromthalein: MG = 838,03

Barbital - Na: MG = 206,18



Raffinose: ein Trisaccharid aus Fruktose, Glucose und Galaktose: MG = 514

Abbildung 3

tionsverhältnisse zwischen Humanblut und Aktivkohle beobachten.
Ich prüfte jeweils die Adsorption einer Substanz, die zu Versuchsbeginn dem Blut beigemischt wurde. Bei der ersten Versuchsgruppe handelte es sich um das niedermolekulare Kreatinin (MG = 113) und bei der zweiten Versuchsgruppe um das mittelmolekulare Bromthalein (MG = 838,03). Um zu beobachten, inwieweit sich die Adsorption der genannten Substanzen von anderen Substanzen beeinflussen lassen würde, wurden neben Kreatinin bzw. Bromthalein entweder Raffinose oder Barbital - Na im Blut zu Versuchsbeginn eingerührt oder die Aktivkohle mit Humanplasma, Barbital - Na oder Raffinose vorbehandelt. Die Tabellen 1 und 2 zeigen ausführlich die Zusammenstellung der einzelnen Versuche. Die Abbildung 3 zeigt die Strukturformeln der oben genannten Substanzen.
Die Perfusionsdauer der einzelnen Versuche betrug 360 Minuten. Vor sowie 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten nach Perfusionsbeginn wurde die Konzentration der zu adsorbierenden Substanzen Kreatinin bzw. Bromthalein im Perfusat gemessen. Die einzelnen Experimente wurden vierfach reproduziert. Zu jeder Messung wurden dem Reservoir 6 ml Blut entnommen und 10 Minuten bei 3000 rpm zentrifugiert (Zentrifuge Heraeus Christ: UJ III E). Der Überstand wurde bis zur Bestimmung des Kreatinins nach Boehringer Mannheim bei - 20 °C und bis zur Bestimmung des Bromthaleins nach Merck bei + 4 °C aufbewahrt. Der Hämatokrit wurde sofort nach der Abnahme der Proben gemessen. In Kontrollversuchen perfundierte ich vierfach Kreatinin bzw. Bromthalein ohne Aktivkohle unter ansonsten gleichen Bedingungen durch leere Aktivkohlebehälter, um die Adsorption der beiden Substanzen durch die Blutkörperchen bzw. ihren Konzentrationsabfall während der Perfusion bei Raumtemperatur messen zu können.

Ergebnisse

Versuchsgruppe 1: Kreatininadsorption

Abbildung 4 zeigt die Kreatininkonzentrationen unter den verschiedenen Versuchsbedingungen a bis e. Zu jeder Blutabnahme (15, 30, 60 min usw.) sind die verschiedenen Ansätze zum Vergleich nebeneinander dargestellt. Bereits 15 min nach Perfusionsbeginn sank die Kreatininkonzentration in allen Ansätzen unter 50 % der Ausgangskonzentration von 4425 µmol Kreatinin pro Liter Blut. Das Blut im Reservoir der Reihe a (außer Kreatinin keine weitere Substanz) enthielt zu diesem Zeitpunkt nur noch 907,1 ± 192,0 µmol Kreatinin/l Blut. Dieser Wert liegt deutlich unter dem der Reihen b bis e, mit b 1634,2 ± 371,7 µmol Kreatinin/l Blut (das Blut enthielt zusätzlich 971 µmol Raffinose/l Blut), mit c 1507,1 ± 492,1 µmol Kreatinin/l Blut (das Blut enthielt zusätzlich 4850 µmol Barbital - Na/l Blut), mit d 1743,9 ± 330,3 µmol Kreatinin/l Blut (Aktivkohle war mit 97 000 µmol Barbital - Na vorbehandelt) und mit e 2004,5 ± 438,1 µmol Kreatinin/l Blut (Aktivkohle war mit 1 l Humanplasma vorbehandelt worden). Die verringerte Adsorptionsgeschwindigkeit der Ansätze mit einer zusätzlichen Substanz bzw. mit vorbehandelter Kohle ließ sich für alle Reihen noch nach zweistündiger Perfusion signifikant ($p < 0,1$) beobachten. Nach zwei Stunden betrug die Restkonzentration an Kreatinin in a 115,1 ± 19,5, in b 187,4 ± 56,6, in c 146,9 ± 15,0, in d 268,4 ± 67,3 und in e 163,7 ± 22,1 µmol pro Liter Blut. Im weiteren zeitlichen Verlauf zeigten sich bei den Versuchen a bis e nur unwesentliche Konzentrationsunterschiede des Kreatinins im Perfusat. Die Adsorptionskapazität der Aktivkohle für Kreatinin war trotz konkurrierender Substanzen bei einer Perfusion über drei Stunden annähernd gleich. Nach sechs Stunden bestimmte ich eine Restkonzentration bei a von 45,1 ± 5,3, bei b von 47,3 ± 10,4 und bei c von 50,9 ± 7,4 µmol Kreatinin pro Liter

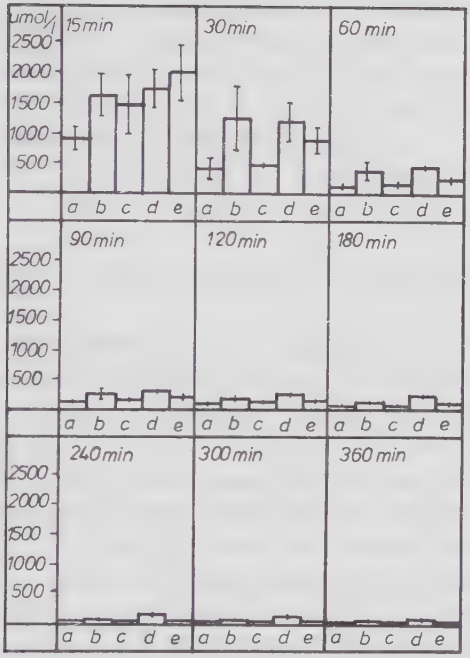


Abbildung 4:

Kreatininadsorption aus Humanblut durch Aktivkohle (Ausgangskonzentration 4425 µmol Kreatinin)

a) reine Kreatininadsorption
b) bei Zugabe von 971 µmol Raffinose
c) bei Zugabe von 4850 µmol Barbital - Na
d) bei mit 97 000 µmol Barbital - Na vorbehandelter Kohle
e) bei mit einem Liter Humanplasma vorbehandelter Kohle

Blut. Im Gegensatz zu b und c blieben die Konzentrationen des Kreatinins in den Reihen d und e, also den Reihen mit vorbehandelter Aktivkohle, signifikant ($p < 0,05$) bis zum Abbruch der Perfusion nach sechs Stunden erhöht. Nach sechs Stunden betrug die Restkonzentration im Perfusat bei d 117,7 ± 7,9 µmol (mit Barbital - Na vorbehandelte Kohle) und bei e 70,8 ± 8,85 µmol Kreatinin/l Blut (mit Humanplasma vorbehandelte Kohle).

Versuchsgruppe 2: Bromsulphthaleinversuche (≙ Bromthalein)

Die mittelmolekulare Substanz Bromsulphthalein (BSP) wird in den durchgeführten Versuchen erheblich schlechter adsorbiert als Kreatinin. Während die Kreatininkonzentration von anfänglich 4425 µmol Kreatinin/l Blut schon nach 15 Minuten in allen Ansätzen unter 2000 µmol (45 %) Kreatinin/l Blut gefallen war, lag die Bromsulphthaleinkonzentration nach 15 Minuten in allen Reihen noch über 450 µmol (75 %) BSP/l Blut. Die Ergebnisse im zyklischen Kreislauf zeigten gegen Ende der Perfusion noch deutlicher, daß für Kreatinin andere Adsorptionsbedingungen gelten als für BSP. Während Kreatinin nach sechs Stunden zu über 97 % adsorbiert worden war (Restkonzentration kleiner als 130 µmol Kreatinin/l Blut), sank der BSP - Spiegel um maximal 35 % (Restkonzentration größer als 390 µmol BSP/l Blut). Bei den durchgeführten Versuchen haben weder 4850 µmol Barbital - Na (Reihe b: nach 15 min 469 ± 10,7 µmol BSP/l Blut; nach sechs Stunden 389,6 ± 13,3 µmol BSP/l Blut) noch 981 µmol Raffinose (Reihe c: nach 15 min 509,5 ± 17,2 µmol BSP/l Blut; nach 6 Stdn 421,2 ± 10,7 µmol BSP/l Blut) einen statistisch signifikanten Einfluß auf die Adsorption von Bromsulphthalein an Aktivkohle. Selbst bei der mit 29 130 µmol Raffinose vorbehandelten Kohle ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen (Reihe d: nach 15 min 498,8 ± 9,9 µmol BSP/l Blut; nach 6 Stdn 412,3 ± 17,4 µmol BSP/l Blut).

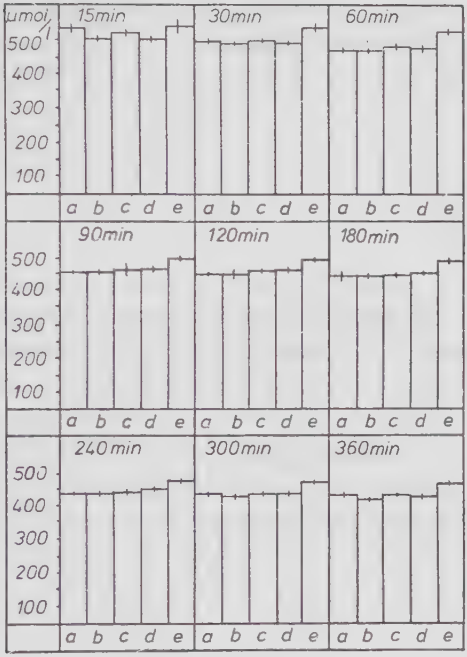


Abbildung 5:

Bromsulphthaleinadsorption aus Humanblut durch Aktivkohle (Ausgangskonzentration 597 µmol Bromsulphthalein)

a) reine Bromsulphthaleinadsorption
b) bei Zugabe von 4850 µmol Barbital - Na
c) bei Zugabe von 971 µmol Raffinose
d) bei mit 29 130 µmol Raffinose vorbehandelter Kohle
e) bei mit einem Liter Humanplasma vorbehandelter Kohle

Dagegen führte die Vorbehandlung der Aktivkohle mit Humanplasma, den 15-Minutenwert ausgenommen, zu einer statistisch signifikanten ($p < 0,02$) Verschlechterung der Adsorption von Bromsulphthalein (Reihe e: nach 15 min 536,4 $\pm$ 20,9 µmol BSP/l Blut; nach 6 Stdn 470,2 $\pm$ 10,14 µmol BSP/l Blut).

Kontrollversuche:

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Konzentrationsverläufe von Kreatinin und Bromthalein der Kontrollversuche im zyklischen Kreislauf. Abbildung 6 läßt einen nahezu kontinuierlichen Konzentrationsabfall von Kreatinin im Blut erkennen. Nach sechs Stunden stellte ich einen Schwund von nahezu 20 % fest. Der Sechsstundenwert betrug 3566,6 $\pm$ 106,2 µmol Kreatinin pro Liter Blut. Dagegen zeigt Abbildung 7 nur geringe Schwankungen der Bromsulphthaleinkonzentration. Es liegt kein kontinuierlicher Abfall der Bromsulphthaleinkonzentration vor.

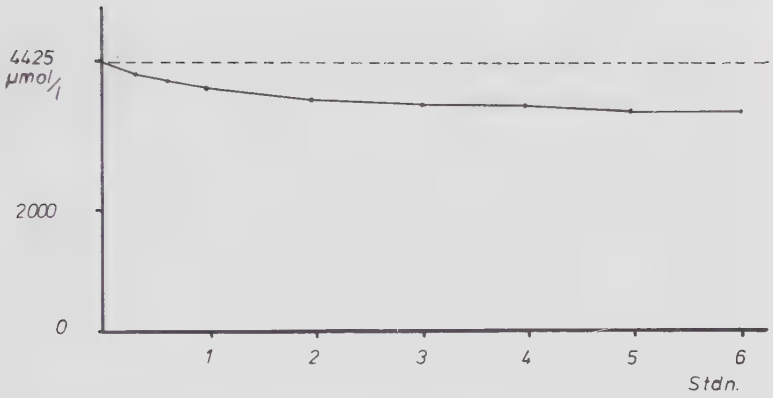


Abbildung 6:

Kontrollversuche mit Kreatinin

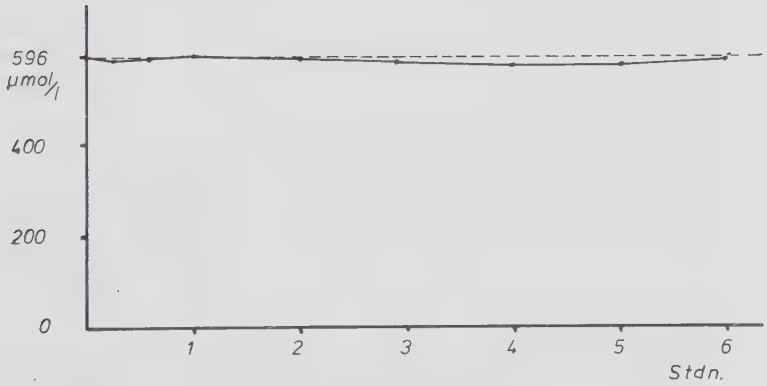


Abbildung 7:

Kontrollversuche mit Bromthalein

Diskussion

In der Einleitung wurden die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten einer extrakorporalen Blutwäsche über Aktivkohlepatronen beschrieben, aber auch die Risiken und Nebenwirkungen aufgezeigt, die den Einsatz der Hämoperfusion nur unter strenger Indikation gestatten (1,68).
Um eine Adsorption physiologischer Substanzen (10,31) an Aktivkohle während einer extrakorporalen Hämoperfusion zu vermeiden, untersuchte ich die Möglichkeit, Aktivkohle mit Substanzen vorzubehandeln oder der Perfusion beizumischen, um ihre Konzentrationsverminderung im Blut während der Perfusion zu verhindern, ohne die Adsorption toxischer Substanzen zu hemmen.
Bei endogenen Vergiftungen sind Mittelmoleküle an der Pathogenese der entsprechenden Krankheitsbilder beteiligt (11,23), bei exogenen Intoxikationen zumeist Substanzen aus dem niedermolekularen Bereich wie Barbiturate und Tetrachlorkohlenstoff (53,71). In der Versuchsgruppe 1 verwendete ich als physiologische Substanz Kreatinin. Von Kreatinin ist bekannt, daß es an Aktivkohle sehr gut adsorbiert wird, was keineswegs für alle niedermolekularen Stoffe gilt (36). So wird Harnstoff zum Beispiel kaum durch Aktivkohle adsorbiert (70). Die gewählte Ausgangskonzentration, die dem 50- bis 100-fachen der normalen Kreatininkonzentration im Serum entspricht, hatte mehrere Vorteile: Zum einen waren die Werte relativ unabhängig vom aktuellen Kreatininspiegel im Spenderblut, zum anderen erwiesen sich die gängigen Meßmethoden als ausreichend, da auch die Sechsstundenwerte der Versuche über der Nachweisgrenze der Meßmethodik lagen.
Bei gleichzeitiger Perfusion von Kreatinin mit einer zweiten nieder- oder mittelmolekularen Substanz (4850 µmol/l Barbital-Na oder 971 µmol/l Raffinose) kam es zu einer geringfügigen Verminderung der Adsorptionsgeschwindigkeit in den ersten zwei Stunden. Ab der dritten Stunde konnten kei-

ne signifikanten Unterschiede zu den Kreatininperfusionen ohne eine zweite Substanz gefunden werden. Die Adsorptionskapazität blieb innerhalb der 360-minütigen Perfusionen nahezu unverändert. Aus diesen Versuchen kann die Annahme abgeleitet werden, daß es bei einer Aktivkohlehämoperfusion zu keiner adsorptiven Kompetition zwischen klinisch pathologischen Konzentrationen verschiedener exogener oder endogener toxischer und physiologischer Stoffe aus dem nieder- bzw. mittelmolekularen Bereich kommen könnte.

Im zweiten Teil der ersten Versuchsgruppe behandelte ich die Aktivkohle mit hohen Konzentrationen von Barbital - Na (niedermolekulare Substanz; eingesetzte Konzentration 97 000 µmol/l) bzw. mit Humanplasma vor. Beide Vorbehandlungen führten zu einer leichten Verringerung der Adsorptionsgeschwindigkeit des Kreatinins. Ebenso zeigte sich die Adsorptionskapazität innerhalb der sechs Stunden geringfügig erniedrigt, allerdings unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Adsorptionskurve nach sechs Stunden noch nicht in eine Gerade überging und somit dem Blut weiterhin Kreatinin entzogen wurde. Immerhin näherte sich die Adsorptionskurve für Kreatinin in den Versuchen mit vorbehandelter Aktivkohle approximativ der Adsorptionskurve für Kreatinin der unbehandelten Aktivkohle, so daß bei einer maximalen prozentualen Differenz zwischen den Reihen a bis e von 0,34 % von einer Verminderung der Kreatininadsorptionskapazität nicht gesprochen werden kann. Eine mögliche Erklärung für diese nahezu unverminderte Adsorption könnte in der Fähigkeit der Aktivkohle gesehen werden, selektiv Substanzen aus dem Blut zu adsorbieren.

Die in den Kontrollversuchen ohne Kohle beobachtete Abnahme des Kreatininspiegels im Blut von nahezu 20 % innerhalb von sechs Stunden ist bei der hohen Adsorption von Kreatinin durch Kohle bei diesen Ergebnissen von untergeordneter Bedeutung.

In der zweiten Versuchsgruppe wurde die Adsorption der

mittelmolekularen Substanz Bromthalein an Aktivkohle untersucht. Bromthalein, zur Prüfung der Exkretionsleistung einer Leber eingesetzt, kann als Prototyp der Substanzen angesehen werden, die aus dem Organismus über die Gallenwege ausgeschieden werden müssen. Bei der Vorbehandlung der Aktivkohle mit einer zweiten Substanz, wo ich anstelle des Barbital - Na Raffinose verwendete, entsprach das Perfusionsprinzip den Versuchen mit Kreatinin. Ein Vergleich der Adsorptionsprofile von Bromthalein und Kreatinin zeigt, daß Bromthalein erheblich schlechter adsorbiert wird. Die Ursache dieser geringen Adsorption aus dem Blut könnte in der festen Bindung dieser Substanz an Plasmaproteine liegen (29). Farbstoffe wie Bromthalein werden im Blut mit einer hohen Assoziationskonstanten ($0{,}2 - 1{,}5 \times 10^6$/µmol (52)) an Albumin gebunden. Bromthalein läßt sich nur adsorbieren, wenn es frei im Plasma vorhanden ist, das Trägerprotein ebenfalls von der Aktivkohle festgehalten wird, oder die Affinität des Bromthaleins für die Aktivkohleoberfläche größer ist als für das Protein. Trotz der hohen Assoziationskonstanten zum Albumin wurden meßbare Mengen an Bromthalein im zyklischen Kreislauf von der Aktivkohle adsorbiert.

Diese Bromthaleinadsorption ließ sich durch eine weitere nieder- bzw. mittelmolekulare konkurrierende Substanz in den hier verwendeten Konzentrationen oder durch eine Vorbehandlung der Aktivkohle mit Raffinose nicht beeinflussen. Wurde aber die Aktivkohle mit Humanplasma vorperfundiert, so stellte sich nach 30 Minuten eine statistisch signifikante Verminderung der Adsorptionsgeschwindigkeit und -kapazität ein. Folgende Möglichkeiten bieten sich für diese Adsorptionsverminderung an: Entweder werden durch hochmolekulare Substanzen aus dem Plasma Spaltengänge versperrt oder besonders reaktive Stellen der Kohle besetzt. Kleine Moleküle wie Kreatinin werden durch hochmolekulare Substanzen nur geringfügig in ihrer Adsorptionsgeschwindigkeit gehemmt, das mittelmolekulare Bromthalein findet jedoch we-

niger Raum zur Adsorption, zumal, wenn man von der Annahme ausgehen darf, daß es bis zur Adsorption vorwiegend proteingebunden vorliegt.
Fasse ich meine Ergebnisse zusammen, so konnte ich keine Kompetition zwischen nieder- und mittelmolekularen Substanzen bei der Elimination durch Aktivkohle feststellen. Eine Konkurrenz um vorhandene Adsorptionsflächen ist allenfalls in der Kombination mittelmolekularer Substanzen mit hochmolekularen zu erwarten.

Zusammenfassung

Um die Beeinflussung der Adsorption toxischer Substanzen an die Aktivkohleoberfläche durch bereits angelagerte bzw. konkurrierende Substanzen zu untersuchen, perfundierte ich bei Raumtemperatur in vitro in 40 verschiedenen Versuchen mit selbst hergestellten Aktivkohlebehältern die jeweils zu messenden Substanzen in Humanblut bei einem Fluß von 100 ml /min über 70 Gramm unbeschichtete Aktivkohle in einem zyklischen Kreislauf.
In der ersten Versuchsgruppe beobachtete ich die Adsorption von 4425 µmol Kreatinin innerhalb von sechs Stunden. Kreatinin wird innerhalb dieses Zeitraums aus einem Liter Humanblut im zyklischen Kreislauf fast vollständig adsorbiert. Die Adsorptionskapazität der Aktivkohle für Kreatinin konnte weder mit dem konkurrierenden niedermolekularen Barbital - Na (4850 µmol) noch mit der mittelmolekularen Raffinose (840 µmol) vermindert werden. Initial stellte ich eine geringfügige Verminderung der Adsorptionsgeschwindigkeit fest. Eine sechsstündige Vorbehandlung der Aktivkohle mit 97 000 µmol Barbital - Na bzw. mit einem Liter frischen Humanplasmas führte zu dem gleichen Ergebnis.
In der zweiten Versuchsgruppe beobachtete ich die Adsorption von 597 µmol Bromthalein. Obwohl Bromthalein aufgrund seiner Plasmabindung an Albumin wesentlich schlechter adsorbiert wird als Kreatinin, werden meßbare Mengen aus dem Blut entfernt. Die Adsorption dieser mittelmolekularen Substanz wird weder durch die konkurrierenden Substanzen Barbital - Na (4850 µmol) bzw. Raffinose (840 µmol) noch durch eine sechsstündige Vorbehandlung der Aktivkohle mit Barbital - Na (97 000 µmol) beeinflußt. Wird die Aktivkohle sechs Stunden lang mit Humanplasma vorperfundiert, stellt sich nach 30 Minuten eine Verminderung von Adsorptionsgeschwindigkeit und Adsorptionskapazität ein. Eine Vorperfusion der Aktivkohle mit Humanplasma könnte die Adsorption mittelmolekularer toxischer Substanzen vermindern.

Literaturverzeichnis

1) Amano,I., K.Kano, S.Ono, B.Sugiyama, T.Shitaji, A.Saito, T.Manji, K.Maeda, K.Ota: Basic Investigation on Adsorptivity of Coated Activated Carbons. Proc. Artif. Org. Conf. 4;56 1975

2) Andersen,A.H.: Experimental Studies on the Pharmacology of Activated Charcoal. I. Adsorption Power of Charcoal from Aqueous Solutions. Acta Pharmacol. Toxicol. 2;69 1946

3) Andersen,A.H.: Experimental Studies on the Pharmacology of Activated Charcoal. II. The Effect of pH on the Adsorption by Charcoal from Aqueous Solutions. Acta Pharmacol. Toxicol. 3;199 1947

4) Andersen,A.H.: Experimental Studies on the Pharmacology of Activated Charcoal. III. Adsorption from Gastro-intestinal Contents. Acta Pharmacol. Toxicol. 4;275 1948

5) Andersen,A.H.: Experimental Studies on the Pharmacology of Activated Charcoal. IV. Adsorption of Allylpropynal (Allyl Isopropyl Barbituric Acid) in Vivo. Acta Pharmacol. Toxicol. 4;379 1948

6) Baltzer,G: Neue Wege in der Behandlung akuter Intoxikationen. Internist 17;322 1976

7) Bandel,W.: Developments in the Fields of Cuprophan Membranes and Hollow Fibres. Enka Glanzstoff AG, Work Wuppertal-Barmen, S. 3-15 1975

8) Bartels,O.: Moderne Möglichkeiten der Entgiftung. Dtsch. Ärztebl. 25;1487 1978

9) Bartels,O., M.Grumeth, A.Waldherr, H.Flügel, O.Junge:
Kohle-Hämoperfusion bei Leberzirrhose?
In: Möglichkeiten und Grenzen der Hämoperfusion
hrsg. von H.J.Dengler, H.U.Klehr, G.Seyffart
Wetzlardruck, Wetzlar; S. 173-178 1978

10) Bartels,O., B.Neidhardt, M.Neidhardt, H.Schellberger,
W.Issel, A.Waldherr, L.Demling: Untersuchungen und
Erfahrungen mit der Kohle-Hämoperfusion bei Leber-
coma.
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel,
Friedberg Hessen; S.119-131 1977

11) Bergström,J.: Uraemic Toxicity
In: Dialysis, Transplantation, Nephrology
edt. by J.F.Moorhead, C.Mion, R.A.Baillod
Pitman Medical, Kent 12; p. 579-588 1976

12) B-D Life Support Systems: B-D Hemodetoxifier.
Division of Becton, Dickinson and Company
Massachusetts USA; p. 1-3 1975

13) Bock,J.C.: A Study of a Decolorizing Carbon
J. Am. Chem. Soc. 42;1564 1920

14) Carvallo,A., B.Ramirez, H.Honig, J.Knepshield,
G.E.Schreiner, M.C.Gelfand: Treatment of Digitalis
Intoxication by Charcoal Hemoperfusion (CHP).
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs XXII;718 1976

15) Chang,T.M.S., J.F.Coffey, P.Barré, A.Gonda,
J.H.Dirks, M.Levy, C.Lister: Microcapsule Artificial
Kidney: Treatment of Patients with Acute Drug
Intoxication.
C.M.A. Journal 108;429 1973

16) Chang,T.M.S., M.Migchelsen: Characterization of Possible "Toxic" Metabolites in Uremia and Hepatic Coma Based on the Clearance Spectrum for Larger Molecules by the ACAC Microcapsule Artificial Kidney.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs XIX;314 1973

17) Davidson,D.G.D., W.N.Eastham: Acute Liver Necrosis Following Overdose of Paracetamol.
Br. Med. J. 2;497 1966

18) Davis,T.A., D.R.Cowsar, S.D.Harrison, A.C.Tanquary: Activated Carbon Fibres for Hemoperfusion.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs XX;353 1974

19) De Myttenaere,M.H., F.J.Maher, G.E.Schreiner: Hemoperfusion through a Charcoal Column for Glutethimide Poisoning.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs XIII;190 1967

20) Dutton,R.C., R.L.Dedrick, B.S.Bull: A Simple Technique for the Experimental Production of Acute Platelet Deficiency.
Thromb. Diath. Haemorrh. 21;367 1969

21) Eaton,P.B.: Charcoal. Activated Charcoal.
Encyclopedia Americana 6;292 1972

22) Feyerabend,H., K.P.Backwinkel: Behandlung einer akuten intermittierenden Porphyrie mit Hämoperfusion über Aktivkohle.
In: Arbeitstagung über Hämoperfusion, Erlangen 15. Mai 1976

23) Gazzard,B.G., M.J.Weston, I.M.Murray-Lyon, H.Flax, C.O.Record, B.Portmann, P.G.Langley, E.H.Dunlop, P.J.Mellon, M.B.Ward, R.Williams: Charcoal Haemoperfusion in the Treatment of Fulminant Hepatic Failure.
Lancet, June;1301 1974

24) Gelfand,M.C., J.H.Knepshield, S.Cohan, W.L.Barnard, G.E.Schreiner: Effect of Charcoal Haemoperfusion on Hepatic Coma.
In: Möglichkeiten und Grenzen der Hämoperfusion hrsg. von H.J.Dengler, H.U.Klehr, G.Seyffart, Wetzlardruck, Wetzlar; S. 158-162 1978

25) Grabensee,B., Th.Königshausen, E.Schnurr: Behandlung schwerer Schlafmittelvergiftungen durch extrakorporale Hämoperfusion.
Dtsch. Med. Wochenschr. 101;158 1976

26) Hays,D.M., W.H.Snyder: Life-Span in Untreated Biliary Atresia
Surgery 54;373 1963

27) Hennemann,H., R.Naujoks, W.Gattenlöhner, A.Röckel, G.Kassler, W.Reiners, A.Heideland: Hämoperfusion bei Schlafmittelvergiftung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 101;155 1976

28) Hennemann,H., I.E.Richter, G.Kaßler, W.Reiners, A.Hofmann, J.Breuer, A.Heidland: Wann lohnt sich Kohleperfusion?
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel, Friedberg Hessen; S. 33-37 1977

29) Herrmann,J., K.H.Rudorf, G.Gockenjahn, Th.Königshausen, B.Grabensee, H.J.Kruskemper: Charcoal Haemoperfusion in Thyroid Storm
Lancet, January; 248 1977

30) Horak,W.: Extraktion von Gallensäuren durch Hämoperfusion.
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel, Friedberg Hessen; S. 94-99 1977

31) Horres,C.R., J.B.Hill, F.W.Ellis: The Adsorption of Sympathomimetic Agents by Activated Carbon Hemoperfusion.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs XXII;425 1976

32) Keller,P.: Coma hepaticum
Therapiewoche 26;4697 1976

33) Kindler,J., M.Harrison, I.Eder, H.G.Sieberth: Wirkung der Hämoperfusion bei akuter Porphyrie.
In: Möglichkeiten und Grenzen der Hämoperfusion
hrsg. von H.J.Dengler, H.U.Klehr, G.Seyffart,
Wetzlardruck, Wetzlar; S. 142-149 1978

34) Königshausen,Th., B.Grabensee: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Hämoperfusion (Adsorberharze und Aktivkohle) bei Barbital- und Carbromalvergiftungen.
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel,
Friedberg Hessen; S. 58-67 1977

35) Kolff,W.J.: Artificial Organs in the Seventies.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs XVI;534 1970

36) Leber,H.W., M.Neuhäuser, G.Goubeaud: Hämoperfusion bei chronischer Urämie.
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel,
Friedberg Hessen; S. 132-139 1977

37) Lehr,L.: 4. Senkung des Serumbilirubinspiegels durch Hämoperfusion nach experimenteller Gallengangsunterbindung. Affinitätschromatographische Bindung von Bilirubin an Albumin konjugiert mit Agarose.
Chir. Forum; S. 19-24 1975

38) Lingscheidt,Th., D.Zimmermann, D.Förster, Th.Schirop: Plasmaelimination von Ampicillin unter Hämoperfusion bei Patienten mit Schlafmittelvergiftungen. In: Möglichkeiten und Grenzen der Hämoperfusion hrsg.: von H.J.Dengler, H.U.Klehr, G.Seyffart Wetzlardruck, Wetzlar; S. 87-92 1978

39) Maier,K.P., H.Talke, W.Gerok: Therapiemöglichkeiten bei fulminanter Hepatitis. Dtsch. Med. Wochenschr. 101;1068 1976

40) Man,N.K., G.Cueille, A.Sausse, J.Boudet, J.L.Funck-Brentano: Evidence for a Middle Molecule Neurotoxin in Healthy Subjects and Uremic Patients: Purification and Identification. Symposium: Hemoperfusion, Dialysate and Diafiltrate Purification, Tutzing, Semptember; S. 11-13 1978

41) Martin,A.M., J.K.Gibbins, J.Kimmitt, F.Rennie: Hemodialysis and Hemoperfusion in the Treatment of Uremic Pericarditis. A Study of 13 Cases. Dialysis and Transplantation 8;135 1979

42) Medd,R.K., B.Widdop, R.A.Braithwaits, A.J.Rees, R.Goulding: Comparison of Haemoperfusion and Haemodialysis in the Therapy of Barbiturate Intoxications in Dogs. Arch. Toxicol 31;163 1973

43) Okonek.S.: Vergiftungen durch Paraquat oder Deiquat: Toxikologische Befunde und neue therapeutische Möglichkeiten. Med. Welt 27;1401 1976

44) Okonek,S.: Toxikologisch kontrollierte Hämoperfusionstherapie.
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel,
Friedberg Hessen; S. 163-168 1977

45) Ott,N.T., H.Rasche, K.Seibert, H.E.Franz:
Hämatologische und hämostaseologische Untersuchungen bei in vitro-Anwendung von beschichteten und unbeschichteten Aktivkohlepatronen.
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel,
Friedberg Hessen; S. 153-156 1977

46) Pall,H., G.Kleinberger, R.Kotzaurek, H.Niessner, M.Pichler: Gerinnungsstörungen im Rahmen der Hämoperfusion.
Wien. Klin. Wochenschr. 89;347 1977

47) Product Group Dialyzing Membrane: Cuprophan. Technical Information Bulletin No. 12.1 Enka AG Wuppertal-Barmen 7/1977

48) Proudfoot,A.T., N.Wright: Acute Paracetamol Poisoning.
Br. Med. J. 3;557 1970

49) Reed,C.E., M.F.Driggs, C.C.Foote: Acute Barbiturate Intoxication. A Study of 300 Cases Based on a Physiologic System of the Severity of the Intoxication.
Ann. Intern. Med. 37;290 1952

50) Schettler,G.:
Innere Medizin Bd. I: Schilddrüsenerkrankungen
Thieme, Stuttgart; S. 450-473 1976

51) Schettler,G.:
Innere Medizin Bd. I: Nierenkrankheiten
Thieme, Stuttgart; S. 294-372 1976

52) Scholtan,W., Ch.Gloxhuber: Die Eiweißbindung von Bilirubin und Bromsulphthalein.
Arzneim.-Forschung 16;520 1966

53) Schwarzbeck,A., W.Kösters: Extrakorporale Hämoperfusion bei akuter Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung
Arch. Toxikol. 35;207 1976

54) Segerer,W., G.Gröschel, J.Habermann, K.Horn: Aktivkohle-Hämoperfusion in der Behandlung der thyreotoxischen Krise.
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. L.Demling, O.Bartels, Bindernagel
Friedberg Hessen; S. 140-149 1977

55) Sieberth,H.G.: Technik und Komplikationen der Hämoperfusion.
In: Möglichkeiten und Grenzen der Hämoperfusion
hrsg. von H.J.Dengler, H.U.Klehr, G.Seyffart,
Wetzlardruck, Wetzlar; S.179-187 1978

56) Sjöstedt,L., G.Franzén, B.Rorsman, L.Lindholm, H.Thysell, D.Heinegård, L.Terenius: Hemodialysis in Chronic Schizophrenia.
Artificial Organs, Abstracts 3;44 1979

57) Stephan,R.L., S.F.Velick, B.Grosser:
Dialysis/Hemofiltration in Schizophrenia - A Journey by Night and Cloud
Artificial Organs 3;31 1979

58) Solfrank,G.: Hämoperfusion über beschichtete Aktivkohle bei akuten exogenen Intoxikationen - Ein Beitrag zur gesicherten Indikationsstellung.
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel
Friedberg Hessen; S. 15-17 1977

59) Sutcliffe Speakman & Co Ltd: Active Carbon.
Leigh, Lancashire England 1977

60) Toghill,P.J., R.Williams, J,D.Stephens, J.D.Carroll: Acute Hepatic Necrosis Following an Overdose of Paracetamol.
Gastroenterology 56;773 1969

61) Vale,J.A., A.J.Rees, B.Widdop, R.Goulding: Use of Charcoal Haemoperfusion in the Management of Severely Poisoned Patients.
Br. Med. J. 1;5 1975

62) Voigtmann,R., H.v.Baeyer, H.G.Sieberth: Hämoperfusion über Aktivkohle - eine wesentliche therapeutische Bereicherung bei schweren Intoxikationen.
Med. Welt, 27;752 1976

63) Walker,J.M., E.Denti: Evaluation and Selection of Activated Carbon for Hemoperfusion.
Dialysis and Transplantation, 6;29 1977

64) Watson,P.: Zum Material von "Haemocol".
In: Entgiftung mit Hämoperfusion
hrsg. von L.Demling, O.Bartels, Bindernagel
Friedberg Hessen; S. 38-41 1977

65) Westlie,L., J.O.Haug, G.Hage:
Hemodialysis and Schizophrenia.
Artificial Organs, Abstracts 3;53 1979

66) Weston,M.J., B.G.Gazzard, B.H.Buxton, J.Winch, A.L.Machado, H.Flax, R.Williams:
Effects of Haemoperfusion through Charcoal or XAD-2 Resin on an Animal Model of Fulminant Liver Failure.
Gut 15;482 1974

67) Weston,M.J., P.G.Langley, M.H.Rubin, M.A.Hanid, P.Mellon, R.Williams: Platelet Function in Fulminant Hepatic Failure and the Effect of Charcoal Hemoperfusion.
Gut 18;897 1977

68) Williams,R., D.B.A.Silk: Critical Review of Charcoal Haemoperfusion in Acute Liver Failure.
Hepatofalk XII;IX 1977

69) Willson,R.A., J.Winch, R.P.H.Thompson, R.Williams:
Rapid Removal of Paracetamol by Haemoperfusion through Coated Charcoal.
Lancet January;77 1973

70) Yatzidis,H.: A Convenient Haemoperfusion Micro-Apparatus over Charcoal for the Treatment of Endogenous and Exogenous Intoxications. Its Use as an Effective Artificial Kidney.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 1;83 1964

71) Yatzidis,H., S.Voudiclari, D.Oreopoulos, N.Tsaparas, D.Triantaphyllidis, C.Gavras, A.Stavroulaki:
Treatment of Severe Barbiturate Poisoning.
Lancet, July;216 1965

72) Yatzidis,H.:
Paper presented at Cleveland Clinic, Cleveland/Ohio October 1966

73) Yatzidis,H.: Advantages of a New Heparin - Grafted Blood Charcoal Depurator.
Dialysis and Transplantation 7;373 1978

Herrn Prof.Dr.T.S.Lie danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die stets gern gewährte Unterstützung.
Herrn Dipl.rer.nat.K.J.Gundermann danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und für das kritische Lesen des Manuskripts.

Lebenslauf

Name	Klaus - Peter Lehrbaß
Geburtsdatum	12.7.54 in Gelsenkirchen - Horst
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Ledig
Schulbildung	Ostern 1961 - 18.3.65 Volksschule April 1965 - 23.5.73 Städt. math. natur- u. neuspr. Gymnasium
Studium	1.6.73 - 31.7.73 Krankenhauspflegepraktikum 1.10.73 - 14.4.76 Studium der Humanmedizin, Ruhruniversität Bochum 26.3.76 Ärztliche Vorprüfung (Physikum) Seit dem 15.4.76 Studium der Humanmedizin, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 26.8.77 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 15.3.79 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 22.4.80 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Famulaturen	1.9.76 - 30.9.76 Gesundheitsamt Bochum 12.9.77 - 26.9.77 Haut-Klinik Bonn-Venusberg 1.8.78 - 31.8.78 Dr. Himmelmann, Allgemeinmedizin 4.9.78 - 30.9.78 Department of Medicine General Hospital Sheffield, England
Eltern	Dr. Ernst Lehrbaß, städt. Veterinärdirektor der Stadt Bochum a.D., und Hildegard Lehrbaß, geborene Jaeger